

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

11-228563

(43)Date of publication of application: 24.08.1999

(51)Int.Cl.

CO7D307/83

A61K 31/34

A61K 31/36

A61K 31/38

CO7D333/64

CO7D493/04

(21)Application number: 10-055897

(71)Applicant: DAINIPPON PHARMACEUT CO

LTD

(22)Date of filing:

19.02.1998

(72)Inventor:

**KUROKAWA MIKIO** YOSHIDA TAKAYUKI

YAMAMOTO TAKAYOSHI

ABE MORIKAZU KONDO YASUSHI MATSUOKA NOBUO

(54) 3-HYDROXY-2,3-DIHYDROBENZOFURAN (OR BENZOTHIOPHENE) DERIVATIVE AND LIVER DISEASE TREATING AGENT

### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having high safety, active even by oral use and useful as an excellent liver disease treating agent.

SOLUTION: A compound of formula I (R1 and R2 are

SOLUTION: A compound of formula I (R1 and R2 are each H, a lower alkyl or the like; R3 and R4 are each H, a lower alkyl or the like; R5a and R5b are each H, a lower alkyl or the like; R6 is H or the like; X is oxygen or the like; here, all of R1, R2 and R3 can not be acyl groups at the same time), preferably, 3, 4-dihydroxy-6-methoxy-2, 2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran or the like. The compound of formula I is obtained, for example, by reducing a compound of formula II (e.g.

4-hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-one) in an inactive solvent such as tetrahydrofuran with a reducing agent such as lithium aluminum hydride. This new compound is useful for treating and preventing acute hepatitis, chronic hepatitis, drug induced toxic hepatopathy or the like.

## **LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]



(19)日本国物新庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

機(A) (II)特

(II)特許出願公開番号 特開平11-228563

(43)公開日 平成11年(1999)8月24日

	C 0 7 D 333/64	31/38	31/36		C 0 7 D 307/83	(51)Int.CI.
				ACS		1000年
李拉拉宋	,					
未開來	C 0 .			A 6 1 K	00	FI
未請求 請求項の数17 FD	C 0 7 D 333/64	31/38	31/36	1 K 31/34	C 0 7 D 307/83	
FD						
(全 22 頁)				ACS		
是共耳に続く						

(22)加賀日 (21)出版番号 **特度平10-55897** 平成10年(1998) 2月19日 (71)出版人 000002912 (74)代理人 井理士 吉岡 拓之 (72) 発明者 (72) 発明者山本 貴養 (72) 発明者 選 4 古田 孝行 期三 英复雄 兵庫県西宮市浜甲子園2丁目17番10号 兵庫県明石市小久保120番地の55 C1404 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本類媒株式会社 民庫県明石市明南町2丁目4番1号 氏庫県尼崎市武庫之荘本町 3 丁目 8 番 1 号 現状回に扱く

(54) 「発明の名祭 3ードドロキシー2, 3ージとドロベンゾフラン(又はベンゾチオフェン) 経導体及びそれを有効成分とする肝疾患治療效

関約)

水紫原子、置換又は非置換C, ~C,2アルキル基)又は - SO<sub>2</sub> R<sup>8</sup> (R<sup>8</sup> は低級アルキル基, アリール基等)

であり、Xは酸素原子又は硫黄原子である。〕

【課題】 本発明の目的は安全性が高く、経口でも有効な優れた肝疾患治療薬を提供することにある。 「解決手段」 化1で表される3ーヒドロキシー2、3「解決手段」 化1で表される3ーヒドロキシー2、3ージヒドロベングフラン (又はベングチオフェン) 誘導体又はその生理学的に許容される塩及びそれを有効成分とする肝疾患治療薬としての使用。

【式中、R1、R2 は水紫原子、仮設アルキル基、アシル基、低級アルキルスルポニル基等又はR1 とR1 が一緒になってメチレン基であり、R3、R4 (は水紫原子、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基等であり、R5。、R50は水紫原子、低級アルコキシ基等であり、R50が一様になって現を形成してもよく、R6 (は水紫原子、面殻又は非辺積と「~C。アルキル基、~C(=〇)R7(R7)は

【特許請求の範囲】 【請求項1】 化1 【化1】

ボニル基を意味し、ReoとReoは同一又は異なって水梁 ロ低級アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又 キシ基、置換又は非置換アリールオキシ基、アミノ基 ール基, **囮換又は非面換ヘテロアリール基, 低級アルコ** 水紫原子、シクロ低級アルキル菇、置換又は非置換アリ ヘテロアリール曲, -C (=0) R7 (ここで、R7 は ルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換 シ基、アミノ基、モノ低級アルキル又はジ低級アルキル キシ茲、置換又は非置換アリールオキシ基、アシルオキ シ基、低級アルコキシ基、置換又は非置換アラルキルオ  $C_3 \sim C_6$  貝環を形成していてもよく、 $R^6$  は水素原 原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基又は置換 ファモイル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカル ニトロ基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スル ルキルオキシ基、置換又は非置換アラルキルオキシ基 甚,スルホオキシ基,低級アルコキシ基,シクロ低級ア 基,アシルオキシ基,低級アルキルスルホニルオキシ 基,トリフルオロメチル基,ハロゲン原子,ヒドロキシ 基,シクロ低級アルキル基,ヒドロキシ低級アルキル R3 とR4 は同一又は異なって水素原子,低級アルキル R<sup>2</sup> が一緒になってメチレン基を形成していてもよく、 基,低級アルキルスルホニル基又はスルホ基又はR1 と シ低級アルキル荘、カルボキシ低級アルキル荘、アシル アルキル基、アセトキシ低級アルキル基、低級アルコキ ラルキル基、置模又は非置模アリル基、ヒドロキシ氏製 は非国換ヘテロアリール塔,ヒドロキシ基.アシルオキ モノ低級アルキル又はジ低級アルキルアミノ基又はCı から選ばれる1種又は2種以上である)、シクロ低級ア ル基,カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基 ホニル荘、置換又は非置換アリールスルホニル基、アシ 又は非置換アリールスルフィニル基、低級アルキルスル 換アリールチオ基,低級アルキルスルフィニル基,置換 甚,メルカプト甚,低級アルキルチオ基,置換又は非面 アミノ菇, アシルアミノ基, シアノ菇, カルバモイル リール基、置換又は非置換へテロアリール基、ヒドロキ 甚の召換基はシクロ低級アルキル基, 留換又は非習換ア 子,置換又は非置換C,~C。アルキル基(該アルキル 又は非囮換アラルキル基又はRōoとRōoが一緒になって アルキル荘,シクロ低級アルキル荘,置換又は非置換ア 〜C12アルキル荘であり(数アルキル荘の置換基はシク (式中、R1 とR1 は同一又は異なって水紫原子、低級

> 酸紫原子又は硫黄原子を意味する。但し、R1、R1及 びR6は同時にアシル基ではない。)で表される2,3 低級アルキル又は少低級アルキルアミノ基、アシルアミ ージドドロベンソフラン誘導体又はその生理学的に許容 換又は非置換ヘテロアリール基である)を意味し、Xは 非型娘アラルキル甚、置娘又は非置娘アリール基又は置 **益,低級アルキル基,トリフルオロメチル甚,置換又は** る)) Xは-SO<sub>2</sub> R<sup>g</sup> (ここで、R<sup>g</sup> はヒドロキシ スルファモイル基から選ばれる1種又は2種以上であ 換又は非置換アリールスルフィニル基,低級アルキルス 置換アリールチオ基,低級アルキルスルフィニル基,留 カルバモイル苺,シアノ苺,アシル苺,アミノ苺,モノ **レホニル菇、粒袋又は非粒袋アリールスルホニル菇及び** / 菇、メルカプト菇、低級アルキルチオ菇、置換又は非 シ甚、置換又は非置換アリールオキシ基、低級アルコキ カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基

ージヒドロベンゾフラン、3、5ージヒドロキシー7- 3ージヒドロベンゾフラン、3、4ージヒドロキシ フラン、3,4ージヒドロキシー5,6ージメトキシー メトキシー 2、2ージメチルー 2、3ージヒドロベンソ フラン、3,7ージヒドロキシー5ーメトキシー2,3 メトキシー2.2ージメチルー2.3ージにドロベンン フラン、3,5ージヒドロキシー7ーメトキシー2,3 メトキシー2,2-ジメチルー2.3-ジヒドロベンソ ベンゾフラン、3ーヒドロキシー4ーアセトキシー6-は異なって水素原子又はメトキシ基であり、RbaとRbl ージヒドロベンゾフラン、3,7ージヒドロキシー5・ ー6ーメトキシー2,2ージメチルー2,3ージヒドロ 2,3ージヒドロベンゾフラン、3.4ージヒドロキシ ゾフラン誘導体又はその生理学的に許容される場。 は水桃原子である糯米頃2點製の2.3-ジヒドロベン は同一又は異なって水葉原子又はメチル基であり、Re 【謂ऱ頃4】3,4-ジトドロキシー6-メトキシー

特開平11-228563

2

(4)

ルー2, 3-ジヒドロベンゾフラン、3, 5-ジヒドロ **-5, 6-ジメトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジ** ヒドロベンゾフラン、3ーヒドロキシー4ーアセトキシ **-5.6-ジメトキシ-2.2-ジメチル-2.3-ジ** ジメトキシー2、3ージヒドロベンゾフラン、3、4ー ジヒドロキシー5.7ージメトキシー2,2ージメチル シー6、7ージメトキシー2、3ージヒドロベンゾフラ 2ージメチルー2, 3ージとドロベンゾフラン、3, 5 -ジヒドロキシー4, 6-ジメトキシー2, 2-ジメチ キシー6、7ージメトキシー2、3ージヒドロベンゾフ ン、3, 4ージヒドロキシー5, 6, 7ートリメトキシ 2, 3ージヒドロベンゾフラン、3, 5ージヒドロキシ ン、3, 7ージヒドロキシー4, 5, 6ートリメトキシ -2, 3-ジヒドロベンゾフラン、3, 7-ジヒドロキ 2, 3-JE KDKV/775V, 3- (2-E KD 4 V 3ージヒドロベンゾフラン、3-(2-ヒドロキシエチ ジメトキシー2, 3ージヒドロベンブフラン、3-(2 ヒドロベンゾフラン、3、4ージヒドロキシー5、7~ **-2, 3-ジとドロベンゾフラン、3, 4-ジとドロキ** 3, 7-ジヒドロキシー5, 6-ジメトキシー2, 3-4, 5, 7ートリメトキシー2, 3ージヒドロベンゾン ラン、3、6ージヒドロキシー4、5、7ートリメトキ ルオキシ) ー4ーヒドロキシー6-メトキシー2,2~ ジメチルー2, 3ージヒドロベンゾフラン、3- (2-ヒドロキシエチルオキシ) ー4ーヒドロキシー5.6-ン、3、4ージヒドロキシー6、7ージメトキシー2、 -2, 2ージメチル-2, 3ージヒドロベンゾフラン、 -4, 6, 7ートリメトキシー2, 2ージメチルー2. エチルオキシ) ー4ーLドロキシー6-メトキシー2, 3ージヒドロベンブフラン、3,6ージヒドロキシー シー2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンプフラ シー4, 5, 6ートリメトキシー2, 2ージメチルー 6,7-トリメトキシー2,3-ジヒドロベンゾフラ 3. 5ージヒドロキシー4, 6, 7ートリメトキシー ラン、3、5ージヒドロキシー6、7ージメトキシー ジヒドロベンゾフラン、3,4-ジヒドロキシー5, 2.2ージメチルー2,3ージトドロベンゾフラン、

2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾフランXは 【請求項5】 3,4-ジヒドロキシー6-メトキシー その生理学的に許容される塩。 【謝求項6】 3,4-ジヒドロキシ-5,6-ジメト キシー2, 2-ジメチルー2, 3-ジヒドロベンゾフラ ン又はその生理学的に許容される塩。

【請求項7】 化2

R3 とR4 は同一又は異なって水素原子,低級アルキル ルキル基、型数又は非型換アリール基、置換又は非型換 ヘテロアリール猫, -C(=0) R1 (ここで、R1 は 、式中、R1 とR2 は同一又は異なって水紫原子,低級 ラルキル基、置換又は非置換アリル基、ヒドロキシ低級 アルキル基,アセトキシ低級アルキル基,低級アルコキ シ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アシル 為、低級アルキルスルホニル基又はスルホ基又はR1と トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ ニトロ基,アミノ基,シアノ基,カルバモイル盐,スル ファモイル基,カルボキシル基又は低級アルコキシカル ポニル基を意味し、Reuと Rebは同一又は異なって水素 原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基又は置換 Xは非函換アラルキル基又はRooとRooが一緒になって 子,置換又は非置換C,~C。 アルキル基 ( 該アルキル **茲の密換基はシクロ低級アルキル基,置換又は非密換ア** リール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、ヒドロキ シ茲,低級アルコキシ茲,配換又は非配換アラルキルオ キシ基、置換又は非置換アリールオキシ基、アシルオキ シ基,アミノ基,モノ低級アルキル又はジ低級アルキル **基,メルカプト基,低級アルキルチオ基,置換又は非圏 関アリールチオ基,低級アルキルスルフィニル基,置数** Xに非置換アリールスルフィニル基、低級アルキルスル ホニル基、面換又は非面換アリールスルホニル基、アン **小基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基** から選ばれる 1 種又は 2種以上である),シクロ低級ア 水采原子、シクロ低級アルキル基、置換又は非置換アリ アルキル基,シクロ低級アルキル基,置換又は非置換7 スルホオキン基、低級アルコキン基。シクロ低級ア R2 が一緒になってメチフン描を形成していてもよく アシルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキジ ルキルオキン基、置換又は非函換アラルキルオキン基 アミノ菇、アシルアミノ苺、シアノ基、カルバモイル シクロ低級アルキル茲, ヒドロキシ低級アルキル C。~C。 国境を形成していてもよく、Re は水柴原

> **ーヒドロキシエチルオキシ)-4-ヒドロキシ-5,6** ージメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベ

ンゾフラン、3~(2~カルボキシメチルオキシ)~4 したドロキシー6 —メトキシー2、3 — ジモドロベング トロキシー6ーメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ー

フラン、3~(2~カルポキシメチルオキシ)~4~ヒ ジヒドロベンゾフラン、3- (2-カルボキシメチルオ キシ) -4-ヒドロキシー5, 6-ジメトキシー2, 3 - ジヒドロベンブンラン及び3-(2-カルボキツメチ 2, 2ージメチルー2, 3-ジヒドロベンゾフランの群 から出ばれるいずれか1つの化合物又はその生理学的に

トオキシ) ー4ーヒドロキシー5,6-ジメトキシー

作容される頃。

ルホニル基、置換又は非置換アリールスルホニル基及び - ジヒドロベンゾフラン誘導体又はその生理学的に許容 ノ基,メルカプト基,低級アルキルチオ基,配換又は非 置換アリールチオ基,低級アルキルスルフィニル基,置 換又は非置換アリールスルフィニル基,低級アルキルス 非置換アラルキル基、置換又は非置換アリール基又は置 換又は非面換ヘテロアリール基である)を意味し、Xは 数案原子又は硫黄原子を意味する。」で表される2,3 ~C,2アルキル基であり (散アルキル基の置換基はシク ロ低級アルキル基、電換又は非面換アリール基、電換又 は非習換ヘテロアリール基,ヒドロキシ基,アシルオキ ン基,置換又は非置換アリールオキシ基,低級アルコキ 氏数アルキル又はジ氏数アルキルアミノ基、アシルアミ **益,低級アルキル基,トリフルオロメチル基,置換又は** カルバモイル基、シアノ基、アシル基、アミノ基、モノ モノ低級アルキル又はジ低級アルキルアミノ基又はC, ン基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、 **キシ基、置換又は非置換アリールオキシ基、アミノ基、** スルファモイル基から選ばれる1種又は2種以上であ る))又は一SO2 Rg (ここで、Rg はヒドロキシ される塩を有効成分とする肝疾患治療薬。

り、R³とR\*は同一叉は異なって水素原子,低級アル スルホニルオキシ基又は低級アルコキシ基であり、Rba とRabは同一又は異なって水業原子又は低級アルキル基 又はR5aとR5bが一緒になってC3 闘項であり、R6 は 水紫原子又は置換又は非置換C<sub>1</sub> ~C<sub>3</sub> アルキル基 (該 キル基、ヒドロキシ基、アシルオキシ基、低級アルキル アルキル基の置換基はLドロキシ基,アンルオキシ基及 子,低級アルキル基,アシル基又は低級アルキルスルホ こル基又はR!とR!が一緒になってメチレン基であ **びカルボキシル基から選ばれる1種又は2種以上であ** 【翻求項8】 R1 とR1 は同一又は異なって水紫原 3)であり、Xは酸素原子である請求項7記載の2, される塩を有効成分とする肝疾患治療薬。

【静求項9】 請求項1~6のいずれか一項記載の化合 物又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする肝 疾患治療薬

「翻求項10」 請求項1~8のいずれか一項記載の代 **含物と製剤用担体からなる肝疾患治療薬用医薬組成物。** (請求項111 化3

(式中、R1 とR2 は同一又は異なって水栗原子, 低級 アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換又は非置換ア

**-ル基、置換又は非置換ヘテロアリール基,低級アルコ** 

- 3 - オン、4 - ヒドロキシー 6,7 - ジメトキシー

原子, 低級アルキル基, シクロ低級アルキル茲又は置換 ラルキル基,置換又は非置換アリル基,ヒドロキシ低級 アルキル基,アセトキシ低級アルキル基.低級アルコキ ツ岳数アラキラ棋、セラボキツ岳数アラキラ祖、アンラ 低級アルキルスルホニル基又はスルホ基又はR! と R3 とR4 は岡一又は異なって水素原子,低极アルキル 基。シクロ低級アルキル基,ヒドロキシ低級アルキル 基,トリフルオロメチル基,ハロゲン原子,ヒドロキシ ニトロ基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スル ファモイル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカル ボニル猫を意味し、ReaとReaは同一又は路なって水器 又は非型換アラルキル甚又はRooとRooが一緒になって C。~C。員項を形成していてもよく、Xは做案原子又 スルホオキシ基、低級アルコキシ基、シクロ低級ア 基,低級アルキルスルホニル基又はスルホ基又はR! ≀ R! が一緒になってメチレン基を形成していてもよく、 ち、アシルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ ルキルオキン基、置換又は非電換アラルキルオキシ基、 は硫黄原子を意味する。)で表される製造中面体

【謝坎項12】 R1 とR1 は同一又は異なって水紫原 R・は同一又は異なって水紫原子,ヒドロキシ茲,置換 子,低級アルキル基又は置換又は非置換アラルキル基又 はR! とR2 が一緒になってメチレン基であり、R3 と 又は非習換アラルキルオキシ茲又は低級アルコキシ茲で あり、RooとRobは周一又は異なって水霜原子,低級ア 【翻水項13】 R1 とR2 は同一又は異なって水紫斑 子、メチル基又はベンジル基又はR!とR!が一帯にな 水素原子,ヒドロキシ基,メトキシ基又はベンジルオキ ン基であり、RooとRobが木業原子である欝坎項12記 ってメチレン基であり、R³ とR\* は同一又は異なって ルキル基又はR5oとR6bが一緒になってC3 員項であ り、Xは酸素原子である請求項11記載の製造中間体。 数の製造中間体。

2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン、5, 7-ジ -5, 7-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベン/フラン [踏灰頂14] 4, 5ーメチレンジギキシー2, 3ージ 5ーヒドロキシー7ーメトキシー2、3ージヒドロベン 3ージヒドロベンゾフランー3ーオン、4,5,6 オン、4ーヒドロキシー5、6ージメトキシー2、3ー ジヒドロヘンプンランー 3ーオン、4ーヘンジアオキツ -5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 2, 3ージとドロベンゾフランー3ーオン、5ーベンジ ルオキシー4,6ージメトキシー2,3ージヒドロベン 3ージヒドロベンゾフランー3ーオン、4ーヒドロキシ **パフラン-3-オン、7-Lドロキシ-5-メトキシ-**こドロベンゾフラン-3-オン、4,5-ジメトキシ-メトキシー2, 3ージヒドロベンゾフランー3ーオン、 -トリメトキシー2,3-ジトドロベンゾフランー3-アフランー3ーオン、4、5、7ートリメトキシー2、 -3-オン、5-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシ-

(9)

2. 3 – ジヒドロベンゾフラン – 3 – オン、5, 6, 7 ジヒドロベンゾフラン-3-オン、5-ベンジルオキッ 2, 3-ykkn</ri> キシー5, 6ージメトキシー2, 3ージヒドロベンゾフ ラン-3-オン、4-ヒドロキシー5、6、7-トリメ トキシー2, 3ージとドロベンゾフラン・3ーオン、5 **ーヒドロキシー4,6,7-トリメトキシー2,3-ジ** -3-オン及び7-ヒドロキシー4,5,6-トリメト キシー2、3ージとドロベンゾフランー3ーオンの群か **ートリメトキシー2, 3ージヒドロベンゾンラン-3-**オン、5ーヒドロキツー6、1ージメトキツー2、3ー **-6, 7-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンブフラン** 5, 7ートリメトキシー2, 3ージヒドロベンゾフラン ヒドロベンゾフラン-3-オン、6-ヒドロキシ-4、 -3-オン、6-Eドロキシー5、7-ジメトキシー ら望ばれるいずれか1つの代台物。

ルキル基又はReoとRebが一緒になってC。 員項である 【間求項15】 R5eとR5bが同一又は異なって低級ア 間次項12配数の製油中間次、

【翻求項16】 R1 とR2 は同一又は異なって水紫原 子, メチル基又はベンジル基又はR! とR<sup>2</sup> が一榵にな ってメチレン茲であり、R3 とR\* は同一又は異なって **水器原子,ヒドロキシ茲,メトキシ茲又はベンジルオキ** ン基である請求項15記載の製造中間体。

2, 3ージとドロベンゾフランー3ーオン、7ーヒドロ |翻次項17]4,5-ジメトキシー2,2-ジメチル -2. 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン、4. 6-ジメトキシー2, 2ージメチルー2, 3+ジヒドロベン ソフランーヨーオン、4ーヒドロキシー6ーメトキシー 2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾフランー3 キシーちーメトキシー2, 2ージメチルー2, ヨージヒ ドロベンブンランー3ーオン、4、6ージベンジルオキ シー2, 2ージメチルー2, 3ージトドロベンゾフラン -3-オン、6-Eドロキシー4-メトキシー2、2-4, 7ージメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージト 2. 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾフランー3 **3ージヒドロベンゾフラン-3-オン、6、7-ジメト** キシー2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾフラ ソー3ーオン、7ーヒドロキツー6ーメトキシー2,2 **-オン、4ーベンジルオキツー6ーメトキツー2、2ー** ジメチルー2, 3ージトドロベンゾフランー3ーオン、 ジメチルー2、3ージヒドロベンゾフランー3ーオン、 ーオン、5、7ージメトキシー2、2ージメチルー2、 5ーヒドロキシーフーメトキシー2, 2ージメチルー ドロベンゾフランー3ーオン、5、6ージメトキシー

**ーオン、4、5、7ートリメトキシー2、2ージメチル** -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン、4-ヒド 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン、6-ヒドロキン -4, 7-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン -3-オン、5, 6, 7-トリメトキシ-2, 2-ジメ 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン、6-ヒドロ テトラメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロ ベンゾフラン-3-オン、4-ヒドロキシ-5,6,7 ートリメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロ 6, 7ートリメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージ 6, 7ートリメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージ 5,1ートリメトキシー2,2ージメポルー2,3ージ 4, 5, 6-トリメトキシー2, 2-ジメチルー2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - オンの群から選ばれるい 3ーオン、5ーベンジルオキシー4、6ージメトキシー 2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾフランー3 **チルー2, 3ージヒドロベンゾフランー3ーオン、5**ー ヒドロキシー6, 7ージメトキシー2, 2ージメチルー ージモドロベンゾフラン-3-オン、4,5,6,7-ヒドロベンゾフラン-3-オン、5-ヒドロキシ-4, 6ージメトキシー2、3ージヒドロベンゾンラン ロキシー6, 7ージメトキシー2, 2ージメチルー2, ヒドロベンゾフラン-3-オン、6-ヒドロキシ-4 キシー5, 7ージメトキシー2, 2ージメチルー2, ヒドロベンゾンランー 3ーオン及び7ーヒドロキシー ペンゾフラン-3-オン、4-ベンジルオキシ-5。 がれか1つの代台物、

# (発明の詳細な説明) 0001

(発明の属する技術分野】本発明は2,3ージとドロベ フラン(又はベンゾチオフェン)誘導体、それを有効成 より群しくは3ーヒドロキシー2,3ージヒドロベンソ ンゾフラン(又はベンゾチオフェン)誘導体に関する。 分とする肝疾患治療薬及び製造中間体に関する。

[0002]

、発明の技術的背景】肝疾患には急性肝炎、慢性肝炎、

り、その原因も肝炎ウィルス、アルコール、凝剤、自己 免疫、代謝異常などさまざまである。これらが起因とな り発好し、最終的には肝臓癌に到るとされている。肝臓 し、慢性肝炎治療では肝硬変への進展を阻止するといっ 島の多くが肝硬質を基盤に発生してくることが明らかに **刺症肝炎、肝硬変、肝不全、肝癌、脂肪肝など種々あ** なってきたことから、急性肝炎治療では動症化を予防 ご肝炎の早期治療が臨床上重要であるとされている。

(0003)現在、上記の肝疾患の治療薬として臨床上 関剤が挙げられる。インターフェロン製剤はウィルス性 慢性肝炎に有効との知見が得られているが有効率は比較 り低い。また、インターフェロン製剤は発気や白血球液 **呼価されている代表的な薬剤としてはインターフェロン** 少などの副作用の発現率が高いことや長期投与になると

> 2. 3ージヒドロベンゾフラン-3-オン、4-ヒドロ キシー5,6ージメトキシー2,2ージメチルー2,3 -ジヒドロベンゾフラン-3-オン、5-ヒドロキシー

へ、4、5、6ートリメトキシー2、2ージメチルー

-ジメチルー2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オ

の小柴胡潟、胆石溶解剤のウルソデオキシコール酸、チ みてもその適応症において一定の成果を挙げているもの 分であったり、重氮な副作用がしばしば発現するなど問 題がある。このような実情にあって、治療界では安全性 **脊神神経障害、心筋症などの重篤な副作用が発現するの** オプロコン、マロチレート、ポリエンホスファチジルコ の、投与形態に静脈注射の制限があったり、薬効が不十 が高く、経口でも有効な優れた肝疾患治療薬の開発が渇 アミノ酸、グルカゴン・インスリンなどがある。肝庇護 ゲルマニウム製剤(プロパゲルマニウムなど)、 馘方薬 他の薬剤として副腎皮質ステロイド、肝庇護剤、分岐銀 リンなどがある。しかしながの、これもの複雑にし、ス 習質性肺炎 (肺纖維症)、自己免疫疾患 (甲状腺炎)、 で問題となっている。また、投与方法が静脈注射であ り、経口では無効であるので、投与形態に制限がある。 **削には、例えばグリチルリチン製剤(静注用注射剤)** 望されている。

【0004】本発明者らは、このような実情を鑑み、鋭 3ーヒドロキシー2, 3ージヒドロベンゾフラン(Xは 恵研究を重ねた結果、新しい肝疾患治療薬として有用な

(6000)

有効な優れた肝疾患治療薬を提供することにある。本発 明は、医薬として、特に、肝疾患治療薬として有用な下 3 - ジトドロベンゾフラン (又はベンゾチオフェン) 誘 算体又はその生理学的に許容される塩及びそれらを有効 「発明の概要】本発明の目的は安全性が高く、経口でも 記一般式(I) (化6)で表される3-ヒドロキシー2, 式分とする肝疾患治療薬としての使用に関する. [0010]

[0011] [式中、R' とR' は同一又は異なって水 **景原子,低級アルキル基,シクロ低級アルキル基,置換** 以は非面換アラルキル基、置換又は非面換アリル基、ヒ **瓜扱アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキ ル基,アシル基、低級アルキルスルホニル基又はスルホ** 基又はR!とR²が一様になってメチレン基を形成して いてもよく、R3 とR4 は同一又は異なって水素原子, ドロキシ低級アルキル基,アセトキシ低級アルキル基,

ベンゾチオフェン)誘導体を見出した。

[0005] 3-ヒドロキシー2, 3-ジヒドロベンゾ 0)に化4の化合物が開示されているが、球理作用につい フラン核導体として、Chemosphere, <u>21</u>, pp99-106(199 ては記載されていない。

[0000]

[0007] また、Ber., 70B, pp243-248(1937)(CA. 3 1.3475)及びTetrahedoron Letters, 26(11), PP1385-1 88(1985) には化5の化合物が開示されているが、それ **もの寮理作用については記載されていない。**.

[0008]

氏級アルキル基, シクロ低級アルキル基, ヒドロキシ低 ヒドロキシ基、アシルオキシ基、低級アルキルスルホニ ルオキシ基、スルホオキシ基、低級アルコキシ基、シク キシ茲、ニトロ茲、アミノ茲、シアノ茲、カルバモイル 9 アルキル基(該アルキル基の置換基はシクロ低級アル テロアリール基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、図 ロ低級アルキルオキシ基、配換又は非配換アラルキルオ **塩、スルファモイル基、カルボキシル基又は低級アルコ** キシカルポニル基を意味し、RooとRooは同一又は異な **って水紫原子,低极アルキル基,シクロ低极アルキル基** 又は面換又は非面換アラルキル基又はRooと Robが一格 [0012] R<sup>6</sup> は水紫原子、置換叉は非置換C<sub>1</sub> ~C 段アルキル基, トリフルオロメチル基, ハロゲン原子, キル基,面換又は非面換アリール基,面換又は非面換へ になったC。~C。母類母を形成していたもよく、

一ルスルホニル基、アシル基、カルボキシル基及び低級 換又は非置換アラルキルオキシ基、置換又は非置換アリ **ールオキシ基、アシルオキシ基、アミノ基、モノ低級ア** シアノ基,カルバモイル基,メルカプト基,低級アルキ ルチオ芸, 置換又は非置換アリールチオ基, 低級アルキ ルスルフィニル基,置換又は非置換アリールスルフィニ ル基、低极アルキルスルホニル基、置換又は非置換アリ アルコキシカルボニル基から選ばれる1種又は2種以上 ルキル又はジ氏数アルキルアミノ茲、アシルアミノ茲、

8

アルキルアミノ茲XはC。~C」ュアルキル基であり(該 ルオキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級 ロメチル基、置換又は非置換アラルキル基、置換又は非 い。〕で表される2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体 O) R1 (ここで、R1 は木繋原子、シクロ便観アルキ **ールオキシ基,アミノ茲,モノ低級アルキル又はジ低級** アルキル基の配換基はシクロ低級アルキル基、置換叉は アシル基、アミノ基、モノ低級アルキル又はジ低級アル キルアミノ盐, アシルアミノ基, メルカプト基, 低級ア ルキルチオ基,置換又は非置換アリールチオ基,低級ア **レキルスルフィニル基、置換又は非置換アリールスルフ** イニル基、低級アルキルスルホニル基、配換又は非配換 アリールスルホニル基及びスルファモイル基から選ばれ で、Rg はヒドロキシ基,低級アルキル基,トリフルオ **室換アリール基又は置換又は非習換ヘテロアリール基で** る。但し、R'、R'及びR'は同時にアシル塔ではな **ル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換へデ る1種又は2種以上である))又は一S〇<sub>2</sub> R<sup>g</sup> (ここ** である)、シクロ低級アルキル塔、函数又は非函数アリ ロアリール基,低級アルコキシ基,習換又は非習換アリ ヒドロキシ茲、アシルオキシ基、配換又は非函換アリー ール基,置換又は非置換ヘテロアリール基; - C (= 非面換アリール基、面換又は非面換ヘテロアリール基、 アルコキンカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、 ある)を意味し、Xは散果原子又は硫質原子を意味す Xはその生理学的に許容される塩。

で示されるが、好ましい化合物としては、一般式(1) に って木葉原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキ 基であり、R³とR⁴が同一又は異なって水紫原子,低 R® が水紫原子又は面換又は非面換C1 ~C3 アルキル **基(骸アルキル基の置換基はヒドロキシ基、アシルオキ** シ基又はカルボキシル基から選ばれる1 種又は2種以上 である)である2、3ージヒドロベンゾフラン誘導体が おいて×が酸素原子であり、R¹とR¹が同一又は異な ルスルホニル基又はR! とR² が一緒になってメチレン 段アルキル基, ヒドロキシ基, アシルオキシ基, 低級ア り、RooとRooが同一又は異なって水紫原子。低級アル キル基又はRioとRioが一緒になってCa 貝項であり、 【発明の具体的説明】本発明の光合物は上記一般式(1) ルキルスルホニルオキシ基又は低級アルコキシ基であ

【0014】より好ましい化合物としては、R1 が水繋 原子、メチル基又はアセチル基であり、R2 がメチル基 であり、Ro とRo が互いに同一又は異なって水紫原子 水袋原子又はメチル基であり、Re が水素原子又は配換 Xは非型換C, ~C, アルキル基 (骸アルキル基の置換 基は七 ドロキシ基、アシルオキシ基又はカルボキシル基 Xはメトキン基であり、Ro-と Robは同一又は異なって から選ばれる1種又は2種以上である)である2,3-

ジトドロベンブレラン試導体が挙げられる。

ドロキシーフーメトキシー2, 3ージヒドロベンゾフラ メチルー2、3ージヒドロベンゾフラン、3、4ージヒ シー2, 3ージとドロベンゾフラン、3, 4ージとドロ 6ージメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージとドロ ベンブフラン、3,5-ジヒドロキシー6,7-ジメト キシー2, 3ージトドロベンゾフラン、3, 5ージヒド 2, 3ージヒドロベンゾフラン、3, 4ージヒドロキシ -2, 3-ジヒドロベンゾフラン、3, 6-ジヒドロキ ン、3-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-ヒドロ キシー6ーメトキシー2,3ージヒドロベンゾフラン、 3- (2-ヒドロキシエチルオキシ) -4-ヒドロキシ -6-メトキシー2, 2-ジメチルー2, 3-ジヒドロ 2ージメチルー2, 3ージとドロベンゾフラン、3ーヒ メチルー2, 3ージヒドロベンゲフラン、3, 5ージヒ ン、3、5ージヒドロキシー7ーメトキシー2、2ージ メチルー2、3ージとドロベンゾフラン、3、7ージと ドロキシー5ーメトキシー2, 3ージトドロベンゾフラ ソ、3、7ージヒドロキシー5ーメトキシー2、2ージ ドロキシー5,6ージメトキシー2.3ージヒドロベン **ゾフラン、3, 4ージヒドロキシー5, 6ージメトキシ** 3ーヒドロキシー4ーアセトキシー5,6ージメトキシ **ージメトキシー2.2ージメチルー2.3ージヒドロベ** ンゾフラン、3,4ージとドロキシー6,7ージメトキ キシー6, 7ージメトキシー2, 2ージメチルー2, 3 ラン、3、5-ジとドロキシー4、6、7-トリメトキ ン、3、6ージとドロキシー4、5、7ートリメトキシ 2, 3ージヒドロベンゾフラン、3, 7ージヒドロキシ **フラン、3、7ージヒドロキシー4、5、6ートリメト** キシー2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾンラ **ージヒドロキシー6ーメトキシー2、3ージヒドロベン** ドロキシー4ーアセトキシー6-メトキシー2,2-ジ ジヒドロベンゾフラン、3,4ージヒドロキシー5,7 4, 6, 7ートリメトキシー2, 3ージとドロベンゾフ **-4.5,6-トリメトキシ-2:3-ジヒドロベンソ** 3, 4ージヒドロキシー5, 7ージメトキシー2, 3-ージとドロベンゾフラン、3,5ージとドロキシー4, -2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン、 -5, 6, 7ートリメトキシー2, 2ージメチルー2, ロキシー6,1ージメトキシー2,2ージメチルー2, 5, 6ージメトキシー2, 3ージヒドロベンゾフラン、 ゾフラン、3,4-ジヒドロキシー6-×トキシー2, -2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 3, 4ージヒドロキシー5, 6, 7ートリメトキシー シー2、2ージメチルー2、3ージトドロベンゾフラ シー4、5、7-トリメトキシー2、2-ジメチルー 【0015】具体的な好ましい化合物としては、3. 3ージとドロベンゾフラン、3、7ージとドロキシー 3ージヒドロベンゾフラン、3, 5ージヒドロキシー

[0013]

-ヒドロキシー5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒド

2, 3ージヒドロベンゾフラン、3ー(2ーカルボキシ 5,6ージメトキシー2,3ージヒドロベンゾフラン及 シー5, 6ージメトキシー2, 2ージメチルー2, 3ー [0016]3-(2-ヒドロキシエチルオキシ)ー4 **ーヒドロキシー5,6-ジメトキシー2,2-ジメチル** -2, 3-ジとドロベンゾフラン、3-(2-カルボキ び3~ (2~カルボキシメチルオキシ) ~4~ヒドロキ メチルオキシ) ー4ーヒドロキシー6-メトキシー2, 2ージメチルー2, 3ージとドロベンゾフラン、3-2ーカルボキシメチルオキシ) ー4ーヒドロキシー シメチルオキシ) -4-Lドロキシ-6-メトキシ-ジとドロベンゾフランが挙げられる。

はベンゾチオフェン)誘導体を製造するための下記一般・ 【0017】また、本発明は、肝疾患治療薬として有用 な3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(又 式(11)(化7)で表される製造中間体に関する。 [0018]

(代7)

[0019] [式中、R' とR' は同一又は異なって水 **界原子, 低級アルキル基, シクロ低級アルキル基, 置換** 又は非置換アラルキル基、置換又は非置換アリル基、ヒ **氏級アルキル基, シクロ低級アルキル基, ヒドロキシ低** ヒドロキシ基、アシルオキシ基、低极アルキルスルホニ キシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル 益、スルファモイル基、カルボキシル基又は低級アルコ キシカルボニル基を意味し、ReaとRebは同一又は異な って水素原子,低級アルキル基,シクロ低級アルキル基 になってい。→C。 国環境を形成していてもよく、Xは **氏級アルコキン低級アルキル基,カルボキン低級アルキ** ル基,アシル基,低級アルキルスルホニル基又はスルホ 基又はR!とR2が一緒になってメチレン猫を形成して 級アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子。 ルオキシ基、スルホオキシ基、低級アルコキシ基、シク ロ低級アルキルオキシ基、置換又は非置換アラルキルオ 又は道換又は非遺換アラルキル基又はRooとRooが一緒 いてもよく、R3 とR4 は同一又は異なって水繁原子, ドロキン低級アルキル基,アセトキン低級アルキル基, 数衆原子又は硫黄原子を意味する。)

[0020]本発明化合物の生理学的に許容される塩と ヨウ化木絮散,硫散,リン酸等の無機散との塩、マレイ **ノては、酸付加塩として、例えば、塩酸,臭化水紫酸,** /数、フマル酸、マロン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン

ベンゾフラン、3 – (2 – ヒドロキシエチルオキシ) –

例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カル は分岐鎖アルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル グルコン酸等の有機酸との塩、グリシン、アラニン等の 及び「低級アルキル」部分は炭素数1~5個の直鎖また 基、プロピル基、イソプロピル基、プチル基、イソブチ シウム,マグネシウム等のアルカリ土組金属、アンモニ アミノ酸との塩が挙げられ、また、塩茲との塩として、 0021】本明語中において、「伝数アルキル塔」 酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トシル酸、 ア等の有機塩払との塩が挙げらる。 **ル基、ペンチル基が挙げられる。** 

プチル基、オクチル基などを含む直鎖または分岐鎖の炭 基, ヒドロキシ基, 低級アルコキシ基, アラルキルオキ モノ低級アルキル又はジ低級アルキルアミノ基、アシル 低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルキルス スルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カル **帯数1~8個のアルキル茲であって、その置換基として** ルフィニル基,アリールスルフィニル基,低級アルキル ボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基から選ばれ **基」は、上記低級アルキル基に加えて、ヘキシル基。ヘ** シ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アミノ基、 アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、メルカプト器。 【0022】「超換または非型換C, ~C。 アルキル シクロ低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール 61種又は2種以上を有していてもよい。

(0023)また、「西境または非面域C, ~C,17ル ニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基などを含 む炭素数1~12個の直鎖または分岐鎖アルキル基であ って、その置換基としてシクロ低級アルキル基,アリー ル基、ヘテロアリール基、ヒドロキシ基、アシルオキシ **基,アリールオキシ基,低級アルコキシ基,カルボキシ** シアノ基, アシル基, アミノ基, モノ低极アルキル又は ルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アル キシ基、アリールオキシ基、低級アルコキシ基又はカル シ低級アルキルアミノ猫、アシルアミノ猫、メルカプト **基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルキ** モイル基から選ばれる1種又は2種以上を有していても よい。これらの置換基のうち、ヒドロキン基、アシルオ キルスルホニル基、アリールスルホニル基又はスルファ ル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基。 キル基」とは、上記C, ~C。アルキル基に加えて、 ボキンル基が好ましい。

|0024| 「シクロ低級アルキル基」は收累数3~7 個のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル 基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシ **小抽、シクロヘアナル抽が挙げられる。** 

ェニル基、ナフチル基等を意味し、その頃は置換基を省 していてもよい。その環の好ましい配換基としてはハロ [0025]「アリール基」及び「アリール」部分はフ ゲン原子,低級アルキル,トリフルオロメチル,低級ア (10)

ルコキシ,ヒドロキシ基,アミノ基,ニトロ基が挙げら

ns.

【0026】「アラルキル番」及び「アラルキル」部分は上記「アリール基」が密換した検索数1~3個の直鎖または分岐型アルキル基を意味し、例えばフェニルメチル基、1ーフェニルエチル基、2ーフェニルエチル基、3ーフェニルゴロビル基、ナフチルエチル基、2ーナフチル基が全がが呼びれ、これらフェニル基またはナフチル基などが単行を加入これらフェニル基またはナケーと対して対していてもよい。
1 部分は検索数1~5個の直鎖または分岐鎖アルコキシ基を聴味し、例えばメトキシ基、アトキシ基、アロボキシ基、イソプロビルオキシ基、イチルオキシ基、はモ・エ・ブチルオキシ基、インデルオキシ基、なモ・エ・ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、なーエ・ブチルオキシ基、ステルオキシ基、ステルオキシ基、ステルオキシ基、ステルオキシ基、ステルオキシ基、ステルオキシ基、なーエーブチルオキシ基、ステルオキシ基、なーエーブチルオキシ基、ステルオキシ基が挙げられる。

【のの28】「アシル基」及び「アシル」部分は低設アルカノイル基、ペンプイル基、ナフトイル基を窓味する。「低級アルカノイル基」は炭素数1~3個のアルカノイル基を窓味し、例えばホルミル基、アセチル基、アロビオニル基が挙げられる。

【0029】「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリール」部分は盤素原子、酸紫原子、硫質原子から選択される」、2個のヘテロ原子を各んでなる5 貝若しくは6 員 済呑該被素理を意味し、例えばフリル、チェニル、ピロリル、オキサソリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリダニル、ピリミジニルが挙げられ、これら接業現基はハロゲン原子、ヒドロキン基、低級アルコキン基、低級アルキル基、アミノ基から選ばれる1~2個の置換基を有していてもよい。

[0030]「ReaとReaが一緒になって形成されるC,一C。 Q環」は、ジモドロベンゾフランスはジモドロベンゾチオフェン切の2位投業ととにスピロC。一C, 具現を形成することを意味し、C, 一C。 具環として、シクロプロバン、シクロイタン、シクロベンタン、シクロヘキサンが挙げられる。また、「ハロゲン原子」とはフッ葉原子、塩素原子、具葉原子、国衆原子、国衆原子・コウ素原子を記す。

10031)本発明の化合物及びその生理学的に許容される塩は水和物及び/又は路域和物として存在することもある。従って、このような形のものも当然本発明の化合物に包含される。本発明の化合物のあるものは、ジモドロベンプランスはジモドロベンプチオフェン環上にロベンプチオフェン環上には本発性をして存在しうる。従って、これらの立体異性体として存在しる。だって、本発明の化合物のあるものは、ジモドロベンプランスはジモドロベンプチスエスの風質面積結に不斉投緊原子を有するが、それらは立体異性体として存在しる。従って、これらの立体異性体として存在しる。様って、これらの立体異性体として存在しる。様って、これらの立体異性体とは木発明の化合物に包含される。

下に説明する. 【0033】(製造法1)一般式(1)で表される本発明 の化合物において、R<sup>®</sup> が水素原子である化合物は、下 記一般式(11)(化8)で数される化合物を不活性溶媒中 適当な遠元剤で還元することにより製造することができ

[0034]

【0035】週元割としては、公知の週元法から一般式 ば、酸化白金、パラジウム-炭紫、ラネーニッケルなど 明の化合物を常法により適当な溶媒中アルキル化、アン の触媒を用いた常圧又は加圧下での水素雰囲気下での接 アマルガム/酢酸、アルミニウムーアマルガム/水、リ チウムー液体アンモニア、ポランーテトラヒドロフラン **間体、アミソーボラン鮨体(例えばピリジソーボラン鮨** の化合物において、Re が水素原子以外の基であるある 躍の化合物は、下記一般式(1a)(化9)で表される本発 (11)で表される化合物の配換差の種類あるいは関鎖配換 **セ木素辺元、エタノール,プロパノールなどのアルコー** 【0036】(製造法2)―根式(1)で表される本発明 **レ化、スルホニル化又はスルホ化することにより製造す** 基中の官能基の性質などにより適宜選択されるが、例え **小浴媒中での金属ナトリウムによる遠元、ナトリウム**-S3)、水紫化ビスメトキシエトキシアルミニウムナト 体)、水器化トリフルオロアセトキシホウ紫ナトリウ ム、ラランセット試薬(Lalancette's Reagent; NaBH リウム、木器化リチウムアルミニウムが使用される。 (式中、R1 ~Rea, Reb及びXは前掲に同じ。) ることができる。

[0037] [489]

(式中、R) ~Rsb、Rsb 及びXは前籍に同じ、) [0038]アルキル化の方法としては、適当な海媒中 塩基の存在下でのアルキル化剤との置鈎反応が挙げる れ、アルキル化剤としては、アルコールの反応性誘導体 (Y-R®: Yはバロゲン原子、トシレート、スルホネ ートなどの脱煙基であり、Rsは水素原子、-C(= O) R?, SO, R®! 以外の前掲の基と同じ。)、例え

[0032]次に、本発明の化合物の製造法について以

ばハロゲン化アルキル、アルキルトシレート、アルキルメタンスルホネートが挙げられる。

【0039】アシル化の方法としては、対応するカルボン酸(R7 CO, H:R? は前緒に同じ。)の反応住籍等をの反応、例えば治性エステル、酸無水粕、酸 ハラインをとの反応、例えば治性エステル、酸無水粕、酸 ハラインをとの反応・個合面は反応が多いは対応するカインを登りませる。相合剤としては、例えばN、N・・ジックロへキシールがガイミド、1・エナルー3ー(3ージメナルアニルジンミド・1・エトキンルボニルジコンとド・1・エトキンルボニルジンド・フロバンホスナツが、ジンエニルホスボリルアジド・プロバンホスナンを無く、ジメチルアミン)はスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートが挙げられる。

[0040] スルホニル化の方法としては、対応するスルホン酸 (R° SO<sub>2</sub> H: R° は前端に同じ。)の反応 性誘導体との反応、例えば低級アルカンスルホニルハライド、アリールスルホニルハライド、トリフルオロメタンスルホニルハガメ ススルホニルハライド、トリフルオロメタンスルホン酸 無水物によるスルホニル化が挙げられる。また、スルホ 化の方法としては、例えばクロロスルホン酸、無水硫酸 によるスルホ化が挙げられる。

[0041] (製造法3)一般式(1)で装される本発明の化合物において、Ro が水素原子以外の基であるある種の化合物は、下記一般式(III)(化10)で突されるから物

[0042] [1210]

(式中、乙は脱基基を意味し、F! ~R5a, R5b及びXは前掲に同じ。)とヒドロキシル基を有する化合物(HO-R5:R6:は水素原子以外の前掲と同じ。)を塩基の存在下に西境反応させることにより製造することができる。 睨離基(Z)としては、例えばハロゲン原子が挙げられる。 一般式(III)で装される化合物は化合物(III)に Z=H)のハロゲン化あるいは化合物(Ia)のハロゲン化から誘導されるる。

【0043】(製造法4)また、一便式(1)で装される本発明の化合物のある種のもの、例えばR! XはR\*がヒドが水薬原子である化合物、あるいはR3 XはR\*がヒドロキンル基である化合物、あるいは関頭Re に官能基を含んでいる化合物は、常法による化学修飾により、他の本発明の化合物に導くことができる。化学修飾としては、発明の化合物に導くことができる。化学修飾としては、

ベンジレイ、現ヘンジルイ、アクキシイ、現アッキックイ、アンシイ、ストホンイ、ストキンイ、ストキが来、アミノイ、ロドロキシイ、観代、道方などの大法が挙げる、人代、ヒドロキシイ、観代、道方などの大法が挙げる

【0044】上記製造法1~4により製造される本発明 化合物は、各国クロマトグラフィー,再結品,再次翻な どの常法により単経・精製される。 [0045]本発明の化合物のあるものは、原料化合物の適定、反応・処理条件などにより、遊離塩基または酸付加温の形で得られる。酸付加温は特法、例えば、炭酸アルカリ、水酸化アルカリのような型差で処理することにより、越籍型為は変えることができる。並和型型がは、たに近でする。また、本税明の化合物のあるものは、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属の木酸化物、アクキシウムなどのアルカリ土製金属の木酸化物、アンモニアなどの有限温差の大きにより塩に変えることができる。

[0046] (原科化合物の製造法) 次に、本発明化合物の製造原料 に 本発明化合物の製造原料として前記製造法 1 に用いられる 2,3 = ジモドロベンブラン (又はベンゲチオフェン) - 3 - オン核薄体の製造法について以下に提明する。

[0047]2、3-ジとドロベンゾフラン-3-オン 路棒は1、市販されているか、あるいは公知の方法で含 成され移る出発原料から、例えば総数(大有機化学第14 格第50-第52頁、小竹無二雄監修、朝仓告店出版制版、 東京、1959年及びTE GIBN STRY OF HETEROCYCLIC COPP GWOS Yol. 23、pp 210-219, M. Almod者、John Wileyan d Sons INC 出版、New York 1954 年)(記載されてい かえかの方法、又はこれらに移した方法により製造する [0048]例えば、(i) <u>0</u>ーオキシーαーハロアセトフェノン(誘導体に酢酸ナトリウム等の塩基の存在下に分子内開環させる方法、(i) 配換フェノキシ酢酸Xはその酸クロリドを分子内リーデルークラフツ (Friedel-Crafts) 反応で分子内開蝦させる方法、あるいは((iii) <u>0</u>ーメトキシールージアソアセトフェノンを酸性条件下(例えば、米酢酸、塩酸)で分子内開環させる方法により2、3ージヒドロベン/フランー3ーオン誘導体を製造することができる。

[0049]また、ある種の2、3ージとドロベングンランー3ーオン数等体は他の2、3ージとドロベングンジンー3ーオン技算体から導くことできる。倒えば、4ードドロキシー2、3ージとドロベングランー3ーオン誘導体は、対応する4位低級アルコキン認識体を不活性な確保中無が塩化アルミニウムで処理することにより又は対応する4位置数指しくは非型数ベンジルオキシ競様体を推進により観べンジル化することにより数導されらる。また、7ーとドロキシー2、3ージとドロベンブンランー3ーオン誘導体は対応する7位水器原子をロバンジンー3ーオン誘導体は対応する7位水器原子をロバンジンー3ーオン誘導体は対応する7位水器原子をロバンジンー3ーオン誘導体は対応する7位水器原子をロバンジンー3ーオン誘導体は対応する7位水器原子をロバンジンー3ーオン影響を

**結理中11-228563** 

- ブチルリチウム/トリメトキシボラン試薬を用いてヒ ドロキシ化することにより誘導されうる。

ゲン化アルキル、アルキルトシレート、ジアルキルトシ 【0050】また、一般式(11)(化7)で表される化合 物において、Roo, Rooが低級アルキル基又は互いに異 アルキル化剤でアルキル化又は現化することにより製造 ウムのような強塩基の存在下でのアルキル化反応又は現 いの反応性誘導体、倒えばハロゲン化アルキル;ジハロ レート,アルキルメタンスルホネート,ジアルキルメタ きは、Rea, Reaが水紫原子である化合物を常法により は、適当な溶媒中水器化ナトリウム,セーブトキシカリ 化反応が挙げられる。アルキル化剤としては、アルコー Bebが一緒になってスピロC。~C。 貝塔を形成すると なって水器原子,低級アルキル基であるとき又はRba. することができる。アルキル化又は頃化の方法として ンスルホネートが挙げられる。

に異なって水素原子、低級アルキル基であるとき又はR (11) と同様に分子内フリーデルークラフツ反応で分子 【0051】また、一般式(11)(化7)で装される化合 物において、前記Roa. Robが低級アルキル基又は互い be Rebが一指になってスピロC。~C。 貝珥を形成す aージ低級アルキル酢酸又はa, aースピロC。~Ce るときは、対応する団換フェノキシーαーモノ又はα, 国政群数又はそれらの数クロリドから前記公知の方法 内別項させて製造することもできる。

C CHEMISTRY Vol. 11, pp 225-, A. R. Katritzkyら構 オン誘導体についても、市販されているか、あるいは公 知の方法で合成され得る出発原料から、例えば総説(TIE D. Hartough 5巻, Interscience Publishers, INC. 出 年に記載されている公知の方法又はこれらに準じた方法 【0052】2、3ージヒドロベンゾチオフェンー3ー 夏, New York 1974 年および Advances in HETEROCYCL. CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, 1966-75, H. 集, Academic Press出版, New York and London, 1970

# 路発剤処置群実閱舊一各試験化合物投与群実調値

—= (¥) ¥	
哲學學	

[0060] [表1]

	女	哲包母(%)
战略化合物	AST	ALT
化合物番号1	4 6	99.

【0061】試験例2 Dーガラクトサミン/リポポリ サッカライド誘発肝障害モデルに対する抑制作用

[0053]例えば、S- (<u>o-カルボキシルフェ</u>ニ により製造することができる。

ル)チオグリコール酸誘導体を分子内閉環した後、脱炭 鞍する方法、あるいはS-多置換フェニルチオグリコー 3 – ジモドロベンゾチオフェン – 3 – オン誘導体を製造 ル酸誘導体の分子内閉環反応を利用した方法により2、 することができる.

[0054]

【0055】次に、薬理試験方法と本発明の化合物につ (東西紅殿)

いての薬理試験結果及び事性試験結果を示し、本発明の

化合物の作用の特徴について以下に説明する。

【0056】 英理試験はラットのD-(+)-ガラクト サミン誘発肝障害モデル及びマウスのD - (+)-ガラ クトサミン/リポポリサッカライド誘発肝障害モデルを 用いて、各試験化合物をスクリーニングし、それらに対

[0057] 試験例1 D-ガラクトサミン誘発肝障害 する抑制作用を評価した。 モデルに対する抑制作用

0.5%メチルセルロース液に懸倒させて、連続4日間 の最終投与24時間後にペントバルビタール麻酔下で心 凝探曲し、血凝中のAST (GOT)及びALT (GP 【0058】s1c:Wistar系雄性ラット (体重 2008前後,7-9週令)に、注射用生理食塩水で溶 kg)を1日1回、4日間連続皮下投与し、肝障害を誘 の各誘発 1 時間後に経口投与した。 D -ガラクトサミン 解希釈したD- (+) -ガラクトサミン (250mg/ 発させた。試験化合物 (投与量:30mg/kg)を T)を阅定した。抑制率(%)は下記式より算出した (式中誘発剤はD-(+)ガラクトサミンを怠味す

る). 枯果を表1に示す。

(0029)

**務発剤処置群炭葱粒-榕媒対照群埃葱粒** 

ガラクトサミン (GaIN) /リポポリサッカライド 【0062】 薬効スクリーニングはマウスD -- (+) D-ガラクトサミン修発肝障害モデルに対する

理食塩水で溶解した、GalN (14mg/マウス)及 絶食を施したBALB/c系雄性マウス (体重20g前 後, 7週令)に0. 1%のケシ血液アルブミンを含む生 肝障害を誘発させた。試験化合物 (投与量: 100mg /k8)は0.5%カルボキシメチルセルロース液に懸 濁または溶解させて、肝障害誘発の2時間前及び30分 前に経口投与した。D-(+)-ガラクトサミン/リお ポリサッカライド投与6時間後にネンブタール麻酔下で 心臓禁錮し、血漿中のAST (GOT) 及びALT (G (LPS) 誘発肝障害モデルを用いた。15~17時間 びLPS (40ng/マウス)を同時に尾静脈投与し、

PT)を湖定した。抑制率(%)は下記式より算出した (式中誘発剤はD-(+)-ガラクトサミン/リポポリ サッカライドを窓味する). 結果を表2に示す。

财势耐処置群実閱舊一各試験化合物投与群実閱值

- X 100

**務発剤処置群実閥値-溶媒対照群実閲値** 

三(%) 安西位

ローガラクトサミンノリボボリサッカライド (表2)

鉄発肝障害モデルに対する抑制作用

	(%) 本国体	(%)
試験化合物	AST	ALT
化合物番号 1	99	8 3
化合物番号2	4 2	44
化合物磁号 6	32	3 4
化合物磁号 3.3	9 2	68
化合物番号 3 4	ιά	89

炎、薬物中毒性肝障害、ウィルス性肝炎、アルコール性 |0066||s1c:Wistar系雄性ラット(6週 Jmg/kg/1日,1回)について4週間辞口反復投 令)を使用し、試験化合物(化合物番号1:投与量30 【0067】以上の試験結果から明らかなように本発明 の化合物は、ロー (+) -ガラクトサミン誘発肝障害モ デル及びD-ガラクトサミン/リボボリサッカライド誘 発肝障害モデルに対して有意に抑制効果を示し、かつ毒 本発明の化合物は肝疾患治療薬として有用であり、ヒト を含む動物の種々の肝障害の治療・予防薬として使用す ることができる。具体的には、例えば急性肝炎、慢性肝 肝炎、黄疸、更には肝硬変の治療又は予防に使用するこ 与した。その結果、死亡例も毒性も認められなかった。 性も極めて低く、安全性の高いものであった。従って、 とができる。

5が、必要に応じてPH調節剤、緩函剤、等張化剤、安 る。なお、液体製剤にあっては、用時、木又は他の適当 **利、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注** 財剤の場合には、主薬を注射用水に溶解させて調製され **E化剤、可溶化剤などを添加してもよく、常法により皮** |本発明化合物の医薬としての使用方法 | 本発明の化合 物を肝疾患治療薬として使用する場合、剤型としては錠 坐剤、ゲル剤、外用剤などとして非経口投与あるいは直 **腸内投与される。これらの製剤は常法に従って調製され 制、カアセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、** 懸濁剤などとして経口投与され、又、注射剤、点滴剤、 な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠

下、筋肉内、静脈内用注射剤とすることができる。投与 (予防又は治療)等により異なるが、通常成人1日当た り5mg~2000mg、好ましくは20mg~800 量としては、投与方法、患者の症状・年齢、処配形式 mgを1日1回~数回に分けて投与する。

される場合、製剤用担体としては、賦形剤、結合剤、筋 削、流動性促進剤、蜡味蜡臭剤、蛤色剤、可蟹剤、香料 など製剤分野において常用される担体を用い、かつ本発 【0069】本発明の化合物を、医薬品として許容され る通常の製剤用担体と混合して钡製した製剤の形で投与 観剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、界面活性 明の化合物と反応しない担体が適宜選択され使用され

糖、白糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、ソルビ キシメチルスターチナトリウム、デキストリン、ローシ ナトリウム、リン酸水紫カルシウム、デンプン、カルボ ンビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタ [0070] 具体的には、賦形剤として、例えばブドウ トール、枯品セルロース、カルボキシメチルセルロース クロデキストリン、B-シクロデキストリン、カルボキ ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコー ル、中鎮脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。

ス、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ア 天、タラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン做プ メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシブロ 0071】 描合剤としては、例えば結晶セルロース。 ラピアゴム、a化デンプン、ブルラン、ゼラチン、壌 アンセンロース、トドロキシンロアアメチジセクロー ロピレングリコールエステルが挙げられる。

カルボキシメチルセルロース、低置換度とドロキシプロ ピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウ ルメロースナトリウム、デンゲン、ヒドロキシプロピル ム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカ 【0072】崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、 スターチ、部分α化デンアンが挙げられる。

[8900]

セタノール、タルク、硬化植物油、ショ糖脂肪酸エステ [0073]滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ス テアリン骸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、 ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、 ル、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレングリコー

ル、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシア 10074】抗酸化剤としては、例えば没食子酸プロピ ニソール、ロートコフェロール、クエン酸が挙げられ ル、ロウ類、 大衆液加植物油が挙げられる。

(14)

(0075)コーティング剤としては、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、とドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルナルセルロースフタレート、エドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エドロキシプロピルメチルセルロースフをテートサンシート、カルボシステルアをフートサンタレート、エルロースアセテートサンタレート、セルロースアセテート、オリビニルアセチートト、セルロースアセテート、オリビニルアセチートト、オリビニルアセテートトリメリテート、ボリビニルアセテートトリメリテート、ボリビニルアセデートトリスリテート、ボリビニルアセデートカラシクが挙げるれる。

【0076】 界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化とマン油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸のアリンを関係を発展しては、例えば軽質無大力数、校が下りに、例えば軽減素が、一方な、ケールが挙げるれる。一方な、が必ずられる。一方な、ケールが挙げるれる。一般に多え、一方な、が必ずられる。一般に多くに、例えばのよりな、シールを禁、酸化チタンが挙げるれる。可認剤としては、例えばクエン酸、メントールが挙げるれる。音色剤としては、例えばクエン酸・ソーンが挙げるれる。音色剤としては、例えば、タールを禁、酸化チタンが挙げるれる。可認剤としては、例えばクエン酸トリメナル、トリアセチン、セタノに、例えばクエン酸トリメナル、トリアセチン、セタノ

[0078] これらの製剤は、本発明の化合物を0.0 1%以上、好ましくは0.05~70%の配合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を他の成分を含むしたない。

[0079]

-- | が掛下られる。

【現越例】以下に英雄例を挙げて、本発明の化合物について具体的に説明するが、本発明よこれらの実達例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、質量スペクトル、赤外線吸収スペクトル、水素核磁気共鳴数収スペクトル、がインドルがなどにより行った。また、記載の簡略化のために、以下の実施例(表)において次の略号を使用している。Me:メチル基、Bz:ペンジル基及び

Ac:アセチル基を表す。 [0080]<u>実施例1</u>3,4-ジヒドロキシー6ーメトキシー2,2-ジメチルー2,3-ジヒドロベンブフランの製造 【0081】 水器化リチウムアルミニウム1.2gのテトラヒドロフラン (THF) 60m 1 溶液に、後記契施的で製造される4ーとドロキシー6ーメトキシー2,2ージメチルー2,3ージヒドロベンゾフランー3ーオン6.6gのTHF20m 1 溶液を水冷下 1 時間かけて満下する。その後超過で一夜境坪する。水谷下反応混合物に右水を徐々に適下し過剰の試感などを分解した後、酵飲エチルで抽出する。有機固を飽和食塩水で洗浄した後、酵飲エチルで抽出する。有機固を飽和食塩水で洗浄した後、酵飲エチルで抽出する。有機固を飽和食塩水で洗浄した後

無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶煤を減圧留去 し、得られた結晶を酢酸エチルートルエンから再結晶 し、糖記化合物(化合物番号1)2.5gを得る。酸点 [0082] 契徳<u>関2</u> 3,4-ジとドロキシー5,6 -ジメトキシー2,2-ジメチルー2,3-ジヒドロベ パフランの製造

127~130℃ (分解)

【0083】 木紫化リチウムアルミニウム1.3gのTHF80m | 海流に、後記実施例で製造される4ーとドロキシー5.6ージメトキシー2.2ージメチルー2.3ージとドロベングフランー3ーオン8.0gのTHF20m | 海流を米冷下30分かけて満下する。その検室部で一夜撹拌する。米冷下反応混合物に冷水を徐々に適下し分解した後、酢酸エチルで抽出する。有機圏を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。 海媒を減圧留去し、待られた結晶を酢酸エチルーTHFから再結晶し、環記化合物(化合物番号2)7.58を待る。 融点135~138℃

82146,1851.13.2~13.80.5 【0084】被記実施例で製造される原料化合物を用い、実施例2と同様にして下記の化合物を得る。

【0085】3、4-ジEドロキシー6-メトキシー2、3-ジEドロベングンラン-2-スピロシクロプロペン(化合物番号3)

[0086]3, 4ージヒドロキシー5, 6ージメトキシー2, 3ージヒドロベン/フランー2ーメピロシクロシーは、4.^4mg。

プロパン (化合物番号4) 【0087】<u>実施例3</u> 3-Lドロキシー5.6-ジメ トキシー2,3-ジヒドロベンブウランの製造

100881後記突路的で認過される5,6 - ジャトキシー2,3 - ジャトドロ0881後記突路ので認過される5,6 - ジャトキシー2,3 - ジド に アベンプラン・3 - ガルトカの8 1 海流に水器化ボウボカボナリカム1,0 8 を水谷下30分かけて少しずつ添加する。その後室出て2時間保持する。反応混合物を水水中に注ぎ、群数エチルで抽出する。反応混合物を水水中に注ぎ、経数エチルで抽出する。有機関を総和食塩水で流浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた結晶を酢酸エチルートルエンから再結晶し、傷配化合物(化合物番号5)0.78を得る。融点し、

【0089】<u>英雄例4.3,4ージア</u>セトオキツー6-メトキシー2,2-ジメチルー2,3-ジモドロベング フランの製造

[0090]3,4-ジヒドロキシー6-メトキシー2,2-ジメチルー2,3-ジヒドロベンブフラン1.08のピリジン10ml裕裕に無水群酸1mlを加え、8回ピアー夜機柱する。反応溶液を氷水に注ぎ1時間損样する。近応溶液を氷水に注ぎ1時間損件する。析出結晶を形収、水洗、乾燥した後、静酸エナルーnーペキサンから再結晶し、顕記化合物(化合物番号6)0.9を得る。融点68~71℃

[0091] 実施例4と同様にして、3,4ージアセトドンー5,6ージメトキシー2,2ージメチルー2,3

- ジセドロペンソフラン (化合物番号7) を得る。 観点 し 65~70℃ (静極エチルー n ー ペキサンから再結品) [0092] 実権図5 3~メトキシー5 6~メチレ シンオキシー2 3~ジセドロペンソフランの製造 た 1009313 - ヒドロキシー5 6~メチレンジオキシー2 3~ジセドロキシー5 6~メチレンジオキシー2 3~ジモドロキシー5 6~メチレンジオキシー2 3~ジモドロキシー5 6~メチレンジオキカー2 1 2を徐々に適下する。 さらに20分類 付した後、反応混合物を水が中に注ぎ、酵鞭エチルで抽目する。 右線圏を水 た 総和食塩水で環次洗浄した後無水 気軽マグキシウム上で乾燥する。 治媒を浅圧留去し、 特られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n ー ヘキサンー酵酸エチル (3:1)で溶出・箱

[0094]対応する、後記契能例で製造される原料化合物を用い、実施例1~5から資宜超択される製造方法と同様にして、化11で設される、表3~5に結戦の化合物番号9~59の化合物を製造することができる。
[0095]
[化11]
[ペール]
[ペール]
[ペール]
[ペール]
[ペール]
[ペール]
[ペール]
[ペール]

[9600]

[表3]

製し、曝記化合物(化合物番号8)0.6gを油状物と

																			_	
(C)	,					=	•	,	125-126		,	2	•	1	•	,			1	ı
Re . Re	ш	뽘	ш	뫒	Ħ	꾶	ш	꾶	≗	×	꾶	×	뮕	¥	ш	꾶	Ħ	岩	=	욡
Fe	щ	욬	Ħ	岩	=	꾶	<b>=</b>	꽄	욬	ш	2	=	유	2	m	ႈ	<b>¤</b>	ä	<b>53</b>	육
2	Ħ	=	=	=	=	ш	=	*	=	훙	용	=	=	Ħ	쿌	휭	콩	홍	뿡	8
až	ш	Ħ	Ħ	Ħ	ä	ä	ge	ğ	흄	=	Ħ	9	9	å	<b>m</b>	м	Ħ	Ħ	Ħ	ш
a	-00%	٥,	휧	훩	ш	Ħ	ш	ш	ш	100	<b>m</b>	ş	끃	ä	ğ	충	뜅	뜅	ğ	è
<b>.</b> 2	亨	큫	용	훙	콩	ş	¥	OAc	쁑	훙	콩	Ħ	æ	=	=	Ħ	=	=	=	Ħ
化合物器号见			Ħ	•																

0097

[泰4]

(16)

# 数3元就人

(C)			0i l		100-102	72-73	,	1			•		,	0 <b>i</b> ]				•	•			
ž.	Ħ	꾶	==	岩	=	꾶	щ	Ħ	뀰	=	왍	Ħ	꾶	ш	꾶	ш		ш	읦	Ш	꾶	H
ż	=	꽃	ш	꾶	H	꾶	=	ш	¥	ш	꽄	<b>=</b>	꾶	ш	굨	<b>=</b>	굨	=	꾶	<b>m</b>	ä	Ħ
2	9	٩	용	콩	=	=	==	×	×	훓	용	8	哥	볼	릙	용	용	용	휭	쥥	훓	¥
a.	Ş	Ş	å	8	흏	ਝੁੱ	쿌	ä	Se Se	=	=	ш	<b>=</b>	흄	ë	ë	ä	ë	ë	ge	a B	OMe OH
of	l .													Ħ								
<sub>e</sub> z	89	Ħ	=	=	3	훓	몽	ð	훓	훓	훓	픙	뚕	3	8	픙	픙	=	=	=	×	Ħ
化合物器号 R.	67	ജ	31	32	æ	¥	ន	æ	37	88	æ	<del>\$</del>	4	42	<b>£</b>	\$	45	46	47	<b>8</b>	49	æ

[8600]

安4匹統<

(2) <b>(2)</b>	,	ŕ	,	ı	ı	ı	•	ı	,
**	皇	H	뫒	=	꽃	=	윮	Ħ	<b>.</b>
·	¥	Ħ	왘	H		<b>=</b>	皇	ш	읡.
až	뜅	용	嵾	ş	룅	쿌	뵬	뜽	쁭
ഷ്	Se	ş	ğ	a	ෂ	胃	Ħ	a B	å
æ	ä	æ	홢	명	뜅	ä	ğ	ONE ONE	ş
<u> </u>	H	픙	뿡	룅	岩	훓	훙	8	훓
化合物路号 凡	15		æ	æ	53	28	23	88	8

[0099] <u>坂雄倒6</u> 3-(2ードドロキシエチルガキシ)-4-Eドロキシー6-メトキシー2、2-ジメチル-2、3-ジEドロペングフランの製造[0100](1) 検記英雄例で製造される3-Eドロキジー4-ベンジルオキシー6-メトキシー2、2-ジメチル-2、3-ジEドロペングフランと Q化2-ベンジルオキシエチルを用い、実施例5と同様に処理して3-(2-ベンジルオキシエチルオキシエチルオキシー4-ベンジルオ

キツー6-メトキツー2, 2-ジメチルー2, 3-ジたドロベンゾフラン (化合物類号60)を得る。

[0101](2)上記化合物のエタノール存領に触媒量の10%パラジウム-故菜を添加し、米奇規律下水業群囲気下で接触水深温元して、顧記化合物(化合物番号61)を得る。

[0102] 実施例6と同様にして、対応する原料化合物から下記の化合物を製造することができる。

【0103】3-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-ヒドロキシー6-メトキシ-2,3-ジヒドロベン/フラン(化合物番号62)

[0104] 3- (2-ヒドロキシスチルオキシ) -4--ヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ

ペンゾフラン (化合物部号63) 【0105】3 - (2-1k ロキシエチルオキシ) - 4 - 1k ロキシー5、6-ジメトキシー2、2-ジメチル - 2、3-ジヒドロベンプラン (化合物部号64) 101041 世科図フェーイン-+ル・オンシュール

-2, 3-ジモドロベンゾフラン (化合物番号64) 【0106】<u>装施例7</u> 3- (2-カルボキシメチルオ キシ) -4-ヒドロキシー6-メトキシー2, 2-ジメ チルー2, 3-ジモドロベンゾフランの製造

(0107)(1) 4ーペンジルオキシー3ーとドロキシー6ーメトキシー2、2ージメチルー2、3ージとドロペンプランとプロ子群型エチルを用い、実施例5と同様に処理して3ー(2-エトキンカルボニルメチルオキシ)ー4ーペンジルオキシー6・メトキシー2、2ージメチルー2、3ージトドロベングフラン(化合物番号6に)を犯え

[0108](2)上記で台巻のエタノーケ海液に難媒類の10%パラジウムー校業を流信し、米充電洋下水柴料圏にて狭ち水珠温にして、3ー(2-エトキンカルボコルメチルオキン)-4-ヒドロキン-6-メトキツー2、2・ジメチルー2、3-ジモドロベンブンサン(化合物権号66)を得る。

【0109】(3) 上記エステルを散又はアルカリ条件下で加水分解して、模記化合物(化合物番号67)を得

. [0110] 実施例7と同様にして、対応する原料化合物から下記の化合物を製造することができる. 【0111】3~(2~カルボキシメチルオキシ)-4 -Lドロキシ-6-メトキシ-2,3-ジLドロベング フラン(化合物番号68) 【0112】3~(2-カルボキシメチルオキシ)-4

【0112】3-(2-カルボキシメチルオキシ)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシー2,3-ジヒドロベンブフラン(化合物番号69)

【0113】3-(2-カルボキシメチルオキン)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾンラン(恰合物番号70)
 【0114】残臓図85,7-ジメトキシー2,3-ジヒドロベンバンラン-3-オンの製造

[0115](1) 文献(薬学雑誌, 29(6), 657-662(1979)]公知の2-上ドロキシー3, 5-ジメトキシアセトフェノン37gのピリジン60ml 海流に水治撹拌下無水群数53mlを加えた後、窒温で一夜放置する。反応溶液を水水中に注ぎ30分間撹拌した後群数エナルで抽出する。有機層を水、炭酸水器ナトリウム飽和水溶液で個次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。海線を浅圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、nーヘキサン一醇酸エチル(2:1)

【0116】(2) 上記化合物37gのクロロホルム(8 液に48%或化水素酸330m1を加え、80℃、2時 間加熱温流する。冷後反応海液を水中に注ぎしばらく境 **拌する。減圧下メタノールを留去した役酢酸エチルで抽** 頃次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。洛 00ml) - エーテル (1.5L) 現合溶液に超温模样 た後さらに40分間投拌し続ける。 反応落液を飽和チオ 3, 5ージメトキシーαーブロモアセトフェノン308 【0117】(3) 上記化合物30gのメタノール1L海 出する。有機層を水、皮酸水素ナトリウム飽和水溶液で 媒を減圧留去し、2-LFロキツー3,5-ジメトキツ - αーブロモアセトフェノン20gを得、さらに情製す 下鼻珠288を1時間かけてゆっくり滴下する。 滴下し 5. 有機団を水洗した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥 する。溶媒を減圧留去し、無色結晶の2-アセトキシー で海出・精製して、無色枯晶の2-アセトオキシー3, **硫酸ナトリウム水溶液中に注ぎクロロホルムで抽出す** を得、さらに特製することなく次の反応に使用する。 5ージメトキシアセトフェノン378を得る。 ることなく次の反応に使用する。

 【0121】(2) 上記化合物36、4gの塩化メキレン500m1の癌癌液に迢温模拌下に無水トリフルオロ酢酸47gを適下する。次いで、トリフルオロボランージエチルエーテル甾体(1モル溶液)32gを適下した後、室温でさらに4時間膜拌する。反応混合物に水を加え、塩化メナレンで抽出する。有機層を水、炭酸水等ナトリウム総和水溶液で順次洗浄した後無水硫酸マグキシトリウム総和水溶液で順次洗浄した後無水硫酸マグキシ

(18)

を酢酸エチルーローヘキサンから再結晶して、概記化合 ウム上で乾燥する。 海媒を滅圧留去し、得られた粗結晶 物16.48を得る。配点144℃

2, 2ージメチルー2, 3ージモドロベンゾフランー3 101221<u> 契插例10</u> 4.5.6ートリメトキシー

[0123](A法) 4, 5, 6-トリメトキシー2, 3 て、概配化合物7.18を得る。股点70~73℃(酢 を加え、1.5時間損拌する。水を加え、酢酸エチルで **抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無** -ジセドロベンゾフラン-3-オン10gのトルエン1 50m1溶液に、水冷燥拌下 tertーブトキシカリウ ム43.38を加える。次いでヨウ化メチル99.98 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、 n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1) で浴出・槍製し 数エチルーローへキサンから再結品)

**宿液に、窒温攪拌下炭酸カリウム45g加え、次いで2** に商下する。反応退合物を24時間損拌した後、氷水5 乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラ 3, 4, 5ートリメトキシフェノキシ酢酸エチル35g [0124](8法)(1)市販の3,4,5ートリメトキ - プロモー2-メチルプロピオン酸エチル488を徐々 飽和食塩水で烟次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で ムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチ シフェノール30gのジメチルホルムアミド200m1 00m1を加え、酢酸エチルで抽出する。有機圏を水、  **ゆ (4:1) た浴出・猛敷して、a.a-ジメチルー** を油状物として得る。

メトキシフェノキシ酢酸を得る。さらに精製することな [0125](2) 上記エステル358のメタノール30 留去し、粗結晶のa、aージメチルー3、4、5~トリ 0m1溶液に窒温攪拌下10%水酸化ナトリウム水溶液 後、米冷下10%塩酸木溶液を加え、弱酸性にし、酢酸 エチルで抽出する。有機層を木、飽和食塩水で順次洗浄 した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧 500m1を加える。室温でさらに10分間撹拌した く次の反応に使用した。

mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和 (3:1)で帝出・特製して、概配化合物7.58を得 9. 78を適下する。次いで、トリフルオロボランージ エチルエーテル錯体13.38を徐々に満下した後、室 国でさらに10分間境件する。反応混合物に氷水500 食塩木で畑次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥 する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムク [0126](3) 上記カルボン酸23gの塩化メチレン 5. 融点70~73℃(酢酸エチルーnーへキサンから ロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル 250m1溶液に室温機拌下無水トリフルオロ酢酸1

トキシー2, 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾフ [0127] 奥楠倒11 4ーベンジルオキシー6ーメ ランー3ーオンの製造

-2, 3-JE KDKVYVPV-3-XV4, 080 トルエン80m1海液に、米冷撹拌下にtertープト 9. 22m1を15分かけて荷下する。室温で更に15 **分似拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出する。有** 機層を水、飽和食塩水で頃次洗浄した後無水硫酸マグネ 【0128】 公知の4 - ベンジレオキシ-6 - メトキシ キシカリウム3.658を加える。次いでヨウ化メチル シウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリ カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ローヘキサン -酢酸エチル(4:1)で溶出・精製して、概記化合物 3.838を油状物として得る。

3ージヒドロベンブフランー3ーオンと1,2ージョー 【0129】実施例11と同様にして、4ーベンジルオ キシー6-- メトキシ (又は5, 6-ジメトキシ) - 2, ドエタンから下記化合物を製造することができる。

3ージヒドロベンブフラン - 3 - オン - 2 - スピロック [0130]4-ベンジルオキシー6-メトキシー2, ロプロバン

【0131】4ーベンジルオキシー5,6ージメトキシ -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スピ ロンクロプロパン [0132] <u>奥施例12</u> 4-ヒドロキシー6-メトキ シー2, 2ージメチルー2, 3+ジヒドロベンゾフラン -3-インの製造

ン10gのエタノール250m1溶液に、触媒の10% で後、触媒を除去し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、関記化 パラジウムー 萩巌(1.58)を 液甘つ、 米治雄 芋下 水 合物6.68を油状物として得る。さらに楮数すること 緊雰囲気下に接触水素還元する。理論量の水素を吸収し 2ージメチルー2, 3ージヒドロベンゾフランー3ーオ 【0133】4ーベンジルオキシー6ーメトキシー2、 なく次の反応に使用する。

て、4ーヒドロキシー6ーメトキシー2、3ージヒドロ [0134] 実施例12と同様にして、4ーベンジルオ 3-オン-2-スピロシクロプロパンを聞ヘンジル化し キシー6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-ペンゾフラン-3-オン-2-スピロックロプロパンを

【0135】実施例13 4-ヒドロキシー5,6-ジ メトキシー2,2~ジメチルー2,3~ジヒドロベンソ フランー3ーオンの製造 製造することができる.

に10%塩酸水溶液400m1を加え、酢酸エチルで抽 [0136] 4, 5, 6ートリメトキシー2, 2ージメ チルー2, 3ージヒドロベンゾフラン・3ーオン20g 8を加え、50℃で3時間撹拌する。水冷下反応混合物 出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水 のベンゼン400m1溶液に無水塩化アルミニウム21

硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、 顧配化合物8.58を淡黄色の油状物として得る。 さらに 情製することなく次の反応に使用する。

61% メトキシー2, 3ージヒドロベンゾフランー3ーオンー [0137] <u>実施例14</u> 4ーヒドロキシー5, 2-スピロンクロプロバンの製造

トキシー2, 3ージヒドロベンゾフラン-3-オン-2 - スピロシクロプロパンを実施例12と同様に脱ヘンジ 【0138】(A法) 4ーペンジルオキシー5, 6ージメ ル化して原記化合物を製造することができる。 【0139】回校にして、4~ヒドロキシー6~メトキ シー2, 3ージとドロベンゾフランー3ーオン-2ース ピロシクロプロパンを製造することができる。

【0140】(8法)(1) 市販の3,4,5-トリメトキ 5,6-トリメトキシー2,3-ジヒドロベンゾフラン シフェノールと公知の1 -ブロモ-1-エトキンカルボ ニルシクロプロパン (シンセシス (Synthesis, p 915(1 - 3 - オン - 2 - スピロシクロプロパンを製造すること 983)]を用いて、実施例10(8法)と同様にして、4.

(2) 上記化合物を実施例13と同様に脱メチル化して傷 記化合物を製造することができる。

[0141] 実施例15 5-ヒドロキシー6, 7-ジ メトキシー2, 3ージヒドロベンゾフラン-3-オンの

(3:1) で溶出・精製して、2,5-ジアセトオキシ 【0142】(1) 文献[J. Chen. Soc., 662(1941)] 公 拌下無水酢酸2008を加え、3時間攪拌する。氷冷下 反応溶液に水水を加え、30分間撹拌する。更に水50 Om 1を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽 和食塩水で頃次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾 燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム クロマトグラフィーに付し、ローヘキサン-酢酸エチル -3, 4-ジメトキシアセトフェノン140gを無色の 知の2, 5ージとドロキシー3, 4ージメトキシアセト フェノン102gのピリジン (233g) 溶液に室温機 油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に

投拌下臭紫83gをゆっくり滴下する。滴下した後さら に30分間撹拌する。反応溶液にチオ硫酸ナトリウムの を油状物として得る。さらに精製することなく次の反応 .450ml) - エーテル (1.6L) 混合溶液に室温 水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム 上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、2,5ージアセトオ キシー3,4ージメトキシーαーブロモアセトフェノン (0143](2) 上記化合物1408のクロロホルム 飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

[0144](3) 上記化合物のメタノール600m1溶 預に48%臭化水素酸320m1を加え、1時間加熱**避** 

流する。冷後反応溶液を米水中に注ぎ、酢酸エチルで抽 出する。有機層を木、飽和食塩木で風次洗浄した後無木 筑酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、幾 留物の2、5ージヒドロキシー3、4ージメトキシーa - ブロモアセトフェノンを得る。 物製することなく次の 【0145】(4) 上記化合物のメタノール500m i 海 液に酢酸ナトリウム788を加え、30分間加熱温液す 5. 冷後溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽 出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水 硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、塊 **留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n** - ヘキサン - 酢酸エチル(2:1)で溶出・精製して、 **原記化合物44gを得る。** 酸点123~125℃(n− へキサンー酢酸エチルから再結晶) [0146]<u>実施例16</u> 5-ヒドロキシー4, 6-ジ 溶液に迢温撹拌下無水酢酸421gを加え、2時間撹拌 [0147](1) 2, 5ージとドロキシー4, 6ージメ 周次法学した役無木硫酸マグネシウム上で乾燥する。将 た後酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で 媒を減圧留去し、得られた粗結晶を酢酸エチルーn-ヘ トキシアセトフェノン175gのビリジン(521g) する.氷冷下反応溶液に氷水を加える.30分間慢拌し 6ージメトキシアセトフェノン1858を待る。 融点1 キサンから再結晶して、2,5-ジアセトオキシー4, メトキシー2, 3ージヒドロベンゾフラン-3-オン  $01 \sim 103$ C

らに30分間撹拌した後チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶 液1しを加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液、水、飽和食塩水で順次 洗浄した後無木矶戲マグネシウム上で乾燥する。溶媒を **域圧留去し、2,5-ジアセトオキシー4,6-ジメト** 投拝下異案1098をゆっくり強下する。 滝下した後さ | 2. 1し) -エーテル (580ml) 混合溶液に鉱温 キシーロープロモアセトフェノンを油状物として得る。 [0148](2) 上記化合物1838のクロロホルム さらに特製することなく次の反応に使用する。

得られた粗結晶を酢酸エチルーnーへキサンから再結晶 8%異化水素酸421m1を加え、70分間加熱辺流す して、2、5ージヒドロキシー4、6ージメトキシーα - Jロモアセトフェノン1 30gを得る。 観点148~ (01491(3) 上記化合物のメタノール11、溶液に4 る。冷後反応海液を水中に注ぎ、析出結晶をデ取する。

ウム上で乾燥する、溶媒を減圧留去し、得られた組結品 を酢酸エチルーnーへキサンから再結晶して、碾配化合 還流する。冷後水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機 層を水、飽和食塩水で烟次洗浄した後無水硫酸マグネシ 3 L 溶液に酢酸ナトリウム73gを加え、30分間加熱 (01501(4) 上記化合物1308のメタノール1. 1512

(20)

る。溶媒を減圧留去し、腐配化合物10.5gを得る。

[0151] <u>実施例17</u> 5-ヒドロキシー4, 6, 7 -トリメトキシー2, 3-ジヒドロベンゾフランー3-1518を得る。現点145~147℃

[0152](1) 文獻[J. Chen. Soc., 662(1941)] 公 町の2,5-ジヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシ 478及び4ージメチルアミノビリジン68の混合物を 超温で一昼夜攪拌する。 反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸 **曽和食塩木で頃次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で** 乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物の2,5-ジアセ トオキシー3,4.6ートリメトキシアセトフェノン6 58を得る。さらに精製することなく次の反応に使用す 『セトフェノン708、無水酢酸1268、ピリジン1 エチルで抽出する。有機局を殖敵詞の飽和水溶液、水、

に住ぎ、チオ斑酸ナトリウム館治水溶液800m1を加 頃次洗浄した後無水質酸マグネシウム上で乾燥する。海 m1溶液に48%臭化水茶酸125m1を加え、1時間 山熱遠流する。冷後反応溶液を水中に注ぎ、酢酸エチル | 2ml) -エーテル (774ml) 混合溶液に室温燥 荷下した後さらに30分間境拌する。 反応溶液を氷水中 と、酢酸エチルで抽出する。有機留を水、飽和食塩水で **なを減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグ** 6ートリメトキシーαープロモアセトフェノン50gを 【0154】(3) 上記化合物50gのメタノール375 2、無木硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留 **去し、残留物の2,5-ジヒドロキシ-3,4,6-ト** ラフィーに付し、nーヘキサンー酢酸エチル (2:1) で溶出・精製して、2,5-ジアセトオキシー3,4, リメトキシーαープロモアセトフェノン398を得る。 **半下曳撃35.68を1時間がけてゆっくり街下する。** で抽出する。有機配を木、飽和食塩木で個次洗浄した 34. さらに情報することなく次の反応に使用する。 さらに拾取することなく次の反応に使用する。

[0155](4) 上記化合物39gのメタノール830 n 1 溶液に酢酸ナトリウム38gを加え、1時間加熱温 **流する。冷後溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチル** (11×2)で抽出する。有機関を水、飽和食塩水で順 欠洗浄した後、無木質酸マグネシウム上で乾燥する。海 で溶出・精製して、模記化合物13gを得る。 脱点10 **なを減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィーに付し、nーへキサソー酢酸エチル(2:1)** 3℃(ジェナルエーナアから再結晶)

-トリメトキシー2, 3ージヒドロベンゾフランー3-101561実施例18 6-ヒドロキシー4,5,

[0157](1) 女類 (Bull Chem Soc Jpn, 69, 1033-5ートリメトキシアセトフェノン30gのクロロホルム

(M1(1996)] 公封の2, 4ージアセトオキシー3, 5,

5. 溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロ (96ml) -エーテル (345ml) 混合溶液に室温 8. 満下した後さらに30分間撹拌する. 反応溶液を氷 水中に注ぎ、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液600m 1を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食 国木で頃次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥す 腹样下奥祭18.78を1時間かけてゆっくり適下す マトグラフィーに付し、nーへキサンー酢酸エチル

(2:1) で海出・精製して、2、4ージアセトオキツ [0158](2) 上記化合物36.58のメタノール2 -3, 5, 6ートリメトキシーαープロモアセトフェノ ン36.58を油状物として得る。さらに精製すること なく次の反応に使用する。

5時間加熱過流する,冷後反応溶液を水中に注ぎ、酢酸 エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄 した後無木硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧 **邹去し、2,4ージヒドロキシー3.5,6ートリメト** キシーローブロモアセトフェノン27gを得る。観点 70m1溶液に48%臭化水素酸89m1を加え、1 13~114°C

(0153](2) 上配化合物66gのクロロホルム(2

[0159](3) 上記化合物278のメタノール500 n I 溶液に酢酸ナトリウム20.. 7gを加え、1時間加 熱湿流する。冷後溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エ チルで抽出する。有機層を木、飽和食塩木で順次洗浄し た後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留 去し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して、概記 【0160】 契権例19 7-6ドロキシー6-メトキ シー2, 3ージヒドロベングンランー3ーオンの製造 化合物13.5gを得る。 融点136~138℃

[0161](1) 2, 3ージヒドロキシー4ーメトキシ に30分間損拌する。反応溶液を水水中に注ぎ、チオ鏡 アセトフェノン12.5gをピリジン中無水酢酸でアセ チル化して毎た2,3~ジアセトオキシー4~メトキツ アセトフェノン128のクロロホルム (80m1) ーエ 4gを1時間かけてゆっくり嶺下する。 滴下した後さら 5. 有機層を水、飽和食塩水で頃次洗浄した後無水硫酸 7グネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘ フェノン13.18を油状物として得る。さらに精製す -テル (250ml) 混合溶液に、室温撹拌下具紫7. キサンー酢酸エチル (2:1)で浴出・精製して、2, 3ージアセトオキシー4ーメドキシーローブロモアセト **敦ナトリウム飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出す** ることなく次の反応に使用する。

間加熱温流する。冷後反応溶液を水中に注ぎ、酢酸エチ **いで抽出する。有機图を水、飽和食塩木で順次洗浄した** 後無木质酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去 30m1溶液に48%以化水素酸13m1を加え、2時 し、2,3-ジヒドロキシー4-メトキシ-a-ブロモ 【0162】(2) 上記化合物13:18のメタノール1

アセトフェノン9.68を得る。精製することなく次の

[0163](3) 上記化合物9.68のメタノール10 0m1溶液に酢酸ナトリウム12gを加え、1時間加熱 後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する、溶媒を減圧留去 **雲流する。冷後溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチ** し、得られた結晶をメタノールから再結晶して、観記化 ルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で風次洗浄した 合物4.48を得る。**組**点224~225℃ (分解)

[0164] <u>実施例20</u> 7ーヒドロキシー5, 6ージ メトキシー2, 3ージトドロベンゾフラン-3ーオンの [0165](1) 5, 6-ジメトキシー2, 3-ジヒド ロベンゾフラン-3-オン28gの塩化メチレン500 m 1 溶液にトリエチルアミン26gを加え、次いで米冷 製拌下に t ーブチルジメチルシリルトリフルオロメタン る。有機層を水、飽和食塩水で堰次洗浄した後無水硫酸 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ローへ スルホネート50gをゆっくり滴下する。滴下した後さ マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物 ジメトキシベンゾフラン438を無色の油状物として得 (tertーブチルジメチルシリルオキシ) -5. 6-キサンー酢酸エチル(3:1)で溶出・精製して、3-らに15分間撹拌する。 水を加え、エーテルで抽出す る。さらに拡製することなく次の反応に使用する。

【0166】(2) 上記化合物438のテトラヒドロフラ ン (THF) 300m 1溶液に、-78℃、窒素気液下 にn~ブチルリチウム(1. 6モルヘキサン溶液)96 mlをゆっくり滴下する。滴下した後、米冷下30分間 慢拌する。再び-18℃に冷却し、反応溶液にトリメト キンボラン168をゆっくり滴下する。滴下した後、窒 温に戻し、20分間攪拌する。次いで、-10℃に冷却 し、反応溶液に過酸化水紫水17.48を30分かけて 5。 亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液80m1を氷冷 ーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で塩次洗浄 した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧 留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー **棺製して、7-ヒドロキシ-3-(tert-ブチルジ** メチルシリルオキシ) -5,6-ジメトキシベンソフラ ン12gを黄色の油状物として得る。さらに精製するこ に付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で溶出・ 満下する。 満下した後、室温に戻し、30分間攪拌す 下に30分かけて満下する。満下した後米水を加え、 となく次の反応に使用する。

伴した後氷木および塩化アンモニウムの飽和水溶液を順 次加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩 (1モル溶液) 20m1をゆっくり滴下する。5分間機 [0167](3) 上記化合物12gのTHF1L溶液 に、水冷下にテトラブチルアンモニウムフルオライド 木で頃次洗浄した後無木硫酸マグネシウム上で乾燥す

れる原料化合物を用い、実施例8~20から適宜選択さ [0169]対応する、市販または文献公知から製造さ れる製造方法と同様にして、化12で表される、表6~ 10に掲載の化合物を製造することができる。 レランー3-オン誘導体の製造 [0170]

[0171]

[娄6]

¥* 四(C)	,	•	83			•		ı	139-139	124-128	119-123		162-164	•		•	•		,	•
₹.	В	왍	-	3	<b>=</b>	皇	=	泉	<b>=</b>	ş	-	<u>.</u>	-	<b>=</b>	읔	읔	ķ	ш	皇	≗
24	-	2	<b>=</b>	岩	=	Ke	Ħ	ş	Ė	2	=	Æ	ш	₩	육	읔	2	ш	¥	<b>2</b>
æ	Ħ	Ħ	=	=	×	ш	щ	Ħ	=	=	=	×	=	=	=	=	=	Ħ	ш	H
ď	ш	œ	<b>100</b>	123	<b>=</b>	<b>=</b>	<b>=</b>	8	98	0 <u>%</u>	986	96	8	뿡	쁑	ο¥ο	0Bz	종	뜅	ð,
<b>₫</b> .	-00%		췅						=	=	Ħ	=	ш	B				ш		m
ස් . ස්	후	Ę Ę	흥	훙	뿅	콩	쁑	흏	98	훙	명	상	0B1	훙	훓	ge	ege G	쁑	뿡	O¥C
		_				_					_	_								-

[0172] [ 表7] [表10] 表9に続く

(Ç 2

(Ç

妆7 に続く

数6に続く

(Ç 2

(21)

(<u>)</u>

į, i

[0175]

[0174] [表9]

[0173] [#8]

說別記号 101

F1 C07D 493/04

(72) 発明者 松岡 信男 大阪府泉南部岬町淡镜3026-44

フロントページの複き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> C 0 7 D 493/04

(72)発明者 近藤 康 大阪府豊中市城山町 3 丁目 4 番地 D - 121 号